

تعیین تأثیر تجویز دوزهای مختلف گاباپنتین خوراکی بر درد پس از لامینکتومی و مقایسه آن با دارونما

دکتر مژگان رحیمی*، دکتر مریم ناصر زارع**، دکتر بابک سیاوشی***، دکتر سعیدرضا امیری****

چکیده:

زمینه و هدف: کنترل درد بعد از عمل جراحی هنوز هم یکی از موضوعات مهم برای متخصصان بیهوشی و جراحان می‌باشد. درد پس از عمل جراحی با مدت زمان بستری در بیمارستان که خود منجر به عوارض جانبی و هزینه‌های بیمارستانی بیشتر خواهد شد، ارتباط مستقیم دارد. این مطالعه به بررسی اثر دوزهای مختلف گاباپنتین در کنترل درد پس از عمل جراحی لامینکتومی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: ۹۰ بیمار که کاندید عمل جراحی لامینکتومی الکلی بودند، به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند، ۲ ساعت قبل از عمل جراحی برای گروه یک ۸۰۰ میلی گرم گاباپنتین، گروه دو ۴۰۰ میلی گرم گاباپنتین و گروه سه پلاسبو تجویز شد. حد اکثر شدت درد در ۴۸ ساعت پس از عمل با استفاده از شاخص VAS، همچنین متوسط مصرف مخدر و متوسط دوره بی‌دردی بعد از عمل جراحی اندازه‌گیری و بین سه گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: بین میانگین سن، وزن، جنس و مدت زمان عمل جراحی در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. بین میانگین حداکثر شدت درد با شاخص VAS با پایین‌ترین مقدار در گروه ۱ (۶/۲۷) و بالاترین مقدار در گروه دارونما (۸/۲۰) بین سه گروه‌های اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/001$). میانگین مصرف مخدر در گروه یک، ۶/۵ میلی گرم بود که پایین‌تر از گروه‌های دو و سه بود. مدت زمان بی‌دردی پس از خاتمه عمل تا شروع درد به طور معنی‌داری در گروه یک کمتر بود، ولی بین گروه دو و گروه دارونما اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/309$).

نتیجه‌گیری: دوز ۸۰۰ میلی گرم گاباپنتین ۲ ساعت قبل از عمل جراحی لامینکتومی نسبت به دوز ۴۰۰ میلی گرم آن می‌تواند در کاهش درد بعد از عمل، کاهش میزان نیاز به مخدر و افزایش دوره بی‌دردی پس از عمل جراحی مؤثرتر باشد. لذا به نظر می‌رسد مطالعات آینده‌نگر و کنترل شده‌ای برای بررسی مقایسه‌ای بین دوزهای مختلف این دارو و نیز سایر داروهایی که برای کنترل درد به کار می‌روند و بررسی عوارض مصرف آنها ضروری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: گاباپنتین، درد، لامینکتومی

نویسنده پاسخگو: دکتر بابک سیاوشی

تلفن: ۶۶۷۰۱۰۴۱

E-mail: Siavashi@Tums.ac.ir

* استادیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)

** پزشک عمومی

*** استادیار گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

**** دستیار گروه ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان سینا

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۰۳/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۳/۰۵

زمینه و هدف

درد حاد پس از عمل یک واکنش فیزیولوژیک پیچیده به آسیب بافتی، اتساع احشاء یا بیماری است. با توسعه آگاهی در مورد اپیدمیولوژی و پاتوفیزیولوژی درد، توجه بیشتری به اداره درد پس از عمل معطوف شده است. در مطالعات مختلف نشان داده شده که استفاده از گاباپنتین قبل از عمل جراحی، درد بعد از عمل را کاهش می‌دهد که از آن جمله می‌توان به عمل‌های تانسلیکتومی^۱، تیروئیکتومی^۲ و لاپاراسکوپی^۳ اشاره کرد. مطالعاتی هم در رابطه با دوزهای دیگر گاباپنتین مثلاً دوز ۳۰۰ میلی‌گرم^۴ و ۱۲۰۰ میلی‌گرم^۵ انجام شده است که همگی بیانگر این بودند که گاباپنتین می‌تواند درد بعد از عمل جراحی و نیز میزان نیاز به مصرف مخدر جهت کاهش درد بعد از عمل جراحی را کاهش دهد. در ضمن، مطالعاتی نیز بر روی حیوانات در رابطه با تأثیر گاباپنتین بر درد پس از عمل جراحی انجام شده که از آن جمله می‌توان به مطالعه پولد و همکارانش^۶ اشاره کرد که نتیجه گرفتند گاباپنتین به میزان معنی‌داری موجب کاهش درد پس از عمل جراحی دیسک در سگ‌ها می‌شود و در مطالعه بالینی دیگری بر حیوانات مشخص شد بین مورفین و گاباپنتین در کاهش درد ناشی از برش سینرژی وجود دارد. کنترل درد بعد از عمل با روش‌های گوناگون همواره امری مهم و حیاتی و موضوع مطالعه بسیاری از پژوهشگران بوده است. شافلند متوجه شد که تزریق پری‌بولبار روییوآکائین قبل از عمل ویتروکتومی می‌تواند در کاهش درد پس از عمل سودمند باشد^۷ و در یک مطالعه در حیوانات مشخص شد که تزریق وریدی کارپروفن در مقایسه با دارونما (سالین وریدی) قبل از عمل استئوتومی تیبیا در سگ‌ها، به طور مؤثرتری موجب کاهش درد پس از عمل می‌شود.^۸ در واقع توانایی گاباپنتین در کاهش درد پس از عمل همچنان مورد بحث و نیازمند بررسی‌های بیشتری می‌باشد. با توجه به اهمیت بالینی کنترل درد پس از عمل به منظور بررسی تأثیر مصرف خوراکی گاباپنتین با دوزهای ۸۰۰ میلی‌گرم و ۴۰۰ میلی‌گرم یک ساعت قبل از عمل، روی کاهش درد بعد از لامینکتومی مهره‌های کمری این مطالعه طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

پس از تأیید کمیته اخلاق پزشکی، ۹۰ نفر از بیمارانی که در سال ۱۳۸۹، پس از انجام بررسی‌های اولیه کاندید

عمل جراحی انتخابی لامینکتومی در بیمارستان بودند، وارد یک مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسو کور شدند. سابقه حساسیت به داروی مورد مطالعه خصوصاً گاباپنتین و مورفین، مصرف اپیوئیدها یا NSAID پیش از عمل، بارداری، سابقه بیماری‌های روانپزشکی یا روانپزشکی و سابقه بیماری‌های کلیوی موجب خروج بیمار از مطالعه می‌شد. پس از اخذ رضایت‌نامه تفهیمی و توضیح عوارض جانبی احتمالی گاباپنتین مانند اتاکسی، نیستاگموس و سدیشن، جهت ورود به طرح، بر اساس جدول اعداد تصادفی، بیماران به طور تصادفی به سه گروه دریافت‌کننده گاباپنتین با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم، ۴۰۰ میلی‌گرم و دارونما تقسیم شدند. بیماران پس از ورود به اتاق عمل با یک تکنیک واحد، تحت بیهوشی عمومی و لامینکتومی قرار گرفتند. بعد از اتمام عمل جراحی و خارج کردن لوله تراشه و پس از کسب معیارهای لازم، بیماران به بخش منتقل شدند. فرد مسئول پیگیری از داروهای تجویز شده اطلاعی ندارد. در ۴۸ ساعت اول دوران بستری در بخش، درد در حال استراحت و زمان شروع درد پس از عمل و حداکثر شدت درد در ساعات ۱، ۲، ۶، ۱۲، ۲۴، ۳۶ و ۴۸ توسط VAS score توسط مسئول پیگیری اندازه‌گیری و ثبت شد. در این روش برای اندازه‌گیری شدت درد از یک خط کش که از صفر (نشانگر بی‌دردی) تا ۱۰ (شدیدترین دردی که تا به حال بیمار تجربه کرده است) علامت‌گذاری شده است، استفاده شد و در نهایت میانگین شدت درد در طی ۴۸ ساعت در سه گروه مقایسه شد. در صورت درخواست ضددرد برای بیمار ۵ میلی‌گرم مورفین به صورت تزریق عضلانی می‌شد و در نهایت کل مخدر دریافتی طی ۴۸ ساعت بعد از عمل (مورفین بر حسب میلی‌گرم) و حداکثر نمره درد در بیمار طی ۴۸ ساعت اول بعد از عمل و مدت زمان بی‌دردی بعد از خاتمه عمل بین سه گروه مقایسه شد. پس از تکمیل فرم مخصوص هر بیمار اطلاعات مربوطه در جدولی که به همین منظور طراحی گردیده وارد گردید و در محیط نرم افزار SPSS ۱۶ وارد شد. جهت مقایسه بین سه گروه، بر حسب چگونگی توزیع داده‌ها از ANOVA استفاده شد و به منظور مقایسه میانگین‌ها در دو گروه از آزمون آماری مان ویتنی استفاده شد و برای مقایسه نمودن نسبت‌ها از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. سطح معنی‌دار در آزمون‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۹۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران مورد بررسی $41/56 \pm 11/813$ (۶۵-۱۸) سال و میانگین وزن آنها $77/911 \pm 6/415$ کیلوگرم بود. $36/7\%$ بیماران مذکر و $63/3\%$ مؤنث بودند. میانگین مدت زمان عمل جراحی در سه گروه $180/66$ دقیقه بود. در بین سه گروه دریافت کننده گاباپنتین 800 میلی گرم، گاباپنتین 400 میلی گرم و دارونما از نظر متغیرهای سن، جنس، وزن و مدت زمان عمل جراحی، تفاوت معنی داری وجود نداشت.

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر در بین بیمارانی که تحت لامینکتومی یک طرفه قرار گرفتند، بین میانگین سن، فراوانی دو جنس و وزن اختلاف معنی داری در سه گروه دیده نشد. میانگین شروع درد در گروه اول $2/87$ ساعت بعد از عمل جراحی بوده است، در حالیکه این مقدار در گروه‌های ۲ و ۳ به ترتیب $1/7$ و $1/23$ ساعت بعد از اتمام عمل جراحی بوده است، که در این صورت مدت زمان بی‌دردی تا شروع درد در گروه دریافت کننده دوز 800 میلی گرم به میزان معنی داری بیشتر بوده است ($P=0/001$) اما بین گروه‌های ۲ و ۳ در میانگین شروع درد تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P=0/309$) (جدول ۱) و همچنین حداکثر شدت درد بر اساس VAS score هم به میزان معنی داری در این گروه نسبت به دو گروه دیگر پایین تر بود، بدین صورت که مقدار آن در گروه ۱، ۲ و ۳ به ترتیب $VAS = 6/27$ و $VAS = 7/03$ و $VAS = 8/20$ بوده است ($P < 0.001$) (جدول ۲) و اینکه میزان مخدر مصرفی هم در این گروه نسبت به گروه دریافت کننده دارونما و گاباپنتین 400 میلی گرم به میزان معنی داری کمتر بود به طوریکه میانگین مصرف مخدر در گروه ۱ حدود $5/6$ میلی گرم بود که نسبت به گروه ۲ ($9/33$ میلی گرم $Mean =$) و گروه ۳ ($10/83$ $Mean =$) در کمترین میزان ممکن قرار داشت ($P < 0/001$, $5/6 \pm 2/0261$ میلی گرم) (جدول ۳). لذا می توان نتیجه گرفت که دوز 800 میلی گرم گاباپنتین پیش از عمل جراحی نسبت به دوز 400 میلی گرم آن و پلاسبو در کاهش VAS score و کاهش نیاز به مصرف مخدر مؤثرتر بوده است.

جدول ۱- شاخص های توصیفی متغیر زمان شروع درد بر حسب ساعت در سه گروه

گروه	میانگین	مقادیر احتمال
۱ (گاباپنتین 800 میلی گرم)	$2/87$ ساعت	$0/001$
۲ (گاباپنتین 400 میلی گرم)	$1/70$ ساعت	$< 0/001$
۳ (پلاسبو)	$1/23$ ساعت	$0/309$

جدول ۲- شاخص توصیفی شدت درد بر اساس شاخص VAS score در سه گروه

گروه	میانگین	مقادیر احتمال
۱ (گاباپنتین 800 میلی گرم)	$6/27$	$0/001$
۲ (گاباپنتین 400 میلی گرم)	$7/03$	$< 0/001$
۳ (پلاسبو)	$8/20$	$< 0/001$

جدول ۳- شاخص مخدر مصرفی بر حسب میلی گرم در سه گروه

گروه	میانگین	مقادیر احتمال
۱ (گاباپنتین 800 میلی گرم)	$5/60$ میلی گرم	$0/001$
۲ (گاباپنتین 400 میلی گرم)	$9/33$ میلی گرم	$< 0/001$
۳ (پلاسبو)	$10/83$ میلی گرم	$0/436$

بحث و نتیجه گیری

بدون اغراق می توان گفت که در طول تاریخ علوم پزشکی، روی چیزی به اندازه درد و راه های کاهش آن کار نشده است. درد پس از عمل به دنبال تحریک سیستم سمپاتیک باعث افزایش انرژی مصرفی در بیماران می گردد و نیز مشکلات روحی و روانی برای بیماران ایجاد می کند. یکی از راه های کاهش درد پس از عمل، دادن برخی داروهای خوراکی قبل از شروع عمل جراحی به بیماران می باشد. یکی از داروهای مورد بحث کاهنده درد بعد از عمل گاباپنتین می باشد.

تاکنون در مطالعات مختلفی در رابطه تأثیر گاباپنتین بررسی شده است. با توجه به بررسی‌های انجام شده نشان داده شده است که گاباپنتین داروی انتخابی خوبی برای کاهش درد در مقایسه با سایر داروها می‌باشد. در یک مطالعه Pandey و همکارانش^۴ به بررسی تأثیر تجویز این دارو با ۳۰۰ میلی‌گرم بر درد پس از عمل و مقایسه آن با دارونما پرداخته بودند که نتایج مطالعه آنها نشان داد که گروه دریافت‌کننده گاباپنتین دارای حداکثر شدت درد پایین‌تری در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو بودند. با این وجود نقش پیش‌دارو به عنوان کاهنده درد بعد از عمل همچنان مورد بحث است و برخی محققان به نتایجی مغایر با تأثیر پیش‌دارو به عنوان کاهنده درد بعد از عمل رسیده‌اند. در مطالعه‌ای که در برزیل توسط گروه جراحی فک و صورت انجام شد، به بررسی تأثیر کتوپروفن خوراکی به عنوان پیش‌دارو بر کاهش درد پس از عمل جراحی خارج کردن دندان سوم و مقایسه آن با دارونما پرداختند و به این نتیجه رسیدند که گروه این پیش‌دارو تفاوت معنی‌داری در کاهش درد بعد از عمل ایجاد نمی‌کند.

در مطالعاتی که به بررسی تأثیر گاباپنتین روی جراحی‌های دیگر مثل جراحی‌های ستون فقرات^۹ و یا دوزهای دیگری از گاباپنتین مثلاً ۹۰۰ میلی‌گرم^{۱۱} انجام شده است، نتایج مشابه با یافته‌های این مطالعه بوده و نشان دهنده کاهش درد بعد از عمل با مصرف گاباپنتین به عنوان پیش‌دارو می‌باشد. از طرفی تأثیر گاباپنتین به عنوان یک داروی ضد درد هم مورد بحث بوده است. در مطالعه‌ای که به بررسی اثر گاباپنتین بر نورالژی در بیماران هرپسی پرداخته

شد،^{۱۲} مشخص شد که گاباپنتین خوراکی بصورت روزانه می‌تواند به طور مؤثری موجب کاهش شدت درد بیماران شود. با توجه به اهمیت کاهش درد بعد از عمل جراحی، در این مطالعه به بررسی تأثیر تجویز مصرف گاباپنتین خوراکی با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر درد بعد از لامینکتومی مهره‌های کمری پرداختیم. با توجه به نتایجی که در این مطالعه به دست آمد، دیده شد که مصرف گاباپنتین با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم به عنوان پیش‌دارو، می‌تواند حداکثر شدت درد (۶/۲۷) و همچنین میانگین نیاز به مخدر ($۵/۶۰ \pm ۲/۰۶۱$) میلی‌گرم) را نسبت به گروه دریافت‌کننده گاباپنتین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم و دارونما کاهش دهد، از طرفی یافته‌های این مطالعه نشان داد بیمارانی که گاباپنتین ۸۰۰ میلی‌گرم مصرف کرده‌اند بعد از خاتمه عمل مدت زمان بی‌دردی بیشتری را نسبت به دو گروه دیگر داشته‌اند که در این صورت می‌توان نتیجه گرفت که گاباپنتین با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کاهش درد بعد از لامینکتومی مؤثر است. از نتیجه حاصل از این بررسی می‌توان به عنوان ابزاری برای کنترل درد در مدت اقامت بعد از عمل در بیمارستان استفاده نمود. به نظر می‌رسد مطالعات کنترل شده و آینده‌نگر برای بررسی مقایسه‌ای بین دوزهای مختلف این دارو و سایر داروهایی که برای کنترل درد تجویز می‌شوند ضروری می‌باشد و می‌توان برای مطالعات دیگر پیشنهاد داد که پایش وضعیت بالینی این بیماران و میزان بروز تغییرات در وضعیت بالینی آنها به صورت مطالعات آینده‌نگر انجام شود تا از این طریق بتوان به بهترین نحو ممکن به ارزیابی بالینی و بررسی کیفیت درمان پرداخت.

Abstract:

The Effectiveness of Different Doses of Gabapentin in Controlling Postoperative Pain

Rahimi M. MD^{}, Naser Zareh M. MD^{**}, Siavashi B. MD^{***}, Amiri S.R. MD^{****}*

(Received: 22 May 2013 Accepted: 26 May 2014)

Introduction & Objective: Postoperative pain management is still one of the topics of interest to the anesthetists and surgeons. Postoperative pain has a direct role on the excess hospital stay, and that leads to more morbid complications and extra hospital costs. This study evaluates the efficacy of gabapentin on the control of acute postoperative pain.

Materials & Methods: 90 patients who were scheduled for elective laminectomy were randomly allocated into three groups. Group 1 received 800 mg gabapentin and group 2 400mg gabapentin and group 3 took placebo 2 hours before surgery. Post operative pain was measured in 48 hours after surgery, using Visual Analog Scale (VAS), and also the mean consumption of opioid and the mean painless period after surgery were measured and compared.

Results: The mean of age, weight, and sex and operation time was not significantly different for the three groups. The VAS score was significantly different between the groups ($P=0.000$), with lowest score in group 1 (6.27) and highest score in placebo group (8.20). The mean of consumption of opioid in group 1 (800 mg) was 5.6 mg, and that was lower than other groups. On the other hand, the onset of pain was significantly different between group 2 and 3 ($P=0.309$).

Conclusions: The dose of 800mg gabapentin, 2 hours before laminectomy operation is, more effective in reducing postoperative pain, the need for opioid and the increase in the duration of painless period after surgery than the dose of 400 mg. Therefore, it is necessary to evaluate more prospective controlling studies to compare different doses of the gabapentin, other medications on the controlling of pain and the evaluation of their side effects.

Key Words: Gabapentin, Pain, Laminectomy

^{*} Assistant Professor of Orthopedic Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran

^{**} General Practitioner, Tehran, Iran

^{***} Assistant Professor of Orthopedic Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran

^{****} Resident of Orthopedic Surgery, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Sina Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Jeon EJ, Park SS, Lee SK, Kim DH. The effectiveness of gabapentin on post tonsillectomy pain control. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Dec 20.
2. Al Mujadi H, AR AE, Katzarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al Qattan AR. Preemptive gabapentin reduces post operative pain and opioid demand following thyroid surgery. *Can J Anaesth*. 2006 Mar; 53: 268-73.
3. Mohammadi SS, Seyedi M. Effects of gabapentin on early post operative pain, nausea and vomiting in laparoscopic surgery assisted reproductive technologies. *Pak Biol Sci*. 2008 Jul 15; 11(14): 1878-80.
4. Pandey CK, Sahay S, Gupta D, Ambesh SP, Singh RB, Reza M, et al. Preemptive gabapentin decreases post operative pain after lumbar discectomy. *Can Anaesth*. 2004 Dec; 51(10): 986-9.
5. Tiipana EM, Hamunen K, Kentinen VK, Kalso E. Do surgical patient benefit from perioperative gabapentin pregabalin? A systemic review of efficacy and safety. *Anaesth Analg*. 2007 Jun; 104(6): 1545-56.
6. Aghaghi SA, Tipold A, Piechotta M, Lewczuk P, Kastner SB. Assesment of effects of adjunctive gabapentin on post operative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Vet Anaesth Anahg*. 2012 Nov; 39(6), 636-46.
7. Ahonfeld CL, Hierneis S, Kampik A. Preemptive analgesia with ropivacaine for plana vitrectomy: randomized controlled trial on efficacy and required dose. *Retina*. 2012 May; 32(5): 912-7.
8. Bufalari A, Maggio C, Cerasali I, Morath U. Preeemptive carprofen analgesia in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy: a prospective, randomized, blinded, placebo cotrolled clinical trial. *Schweiz Arch Tierheikl*. 2012 March; 154(3), 105-11.
9. Liporaci Juniot JL, Maxilofaci Oral Surgeon. Assesment of preemptive analgesia efficacy in surgical extraction of third molars. *Rev Baras Anesthesiol*. 2012 Jul; 62(4), 502-10.
10. Mathews EA, Dikenson AH. Combination of gabapentin and morphine enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in rat model of neuropathy. *Anesthesiology*, 2002; 96: 633-630.
11. Takmaz SA, Kamymak C, Pehlivan BS, Dikmen B. The effectiveness of gabapentin on post tonsillectomy pain control. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Dec 20.
12. Song CN, Sathyanarayana R, Sweeney M. Gastroretentive Gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia. 2012 Jul; 13(53), 675-68.